

Nationale retningslinier for intravenøs trombolysebehandling ved akut iskæmisk apopleksi

Version 2, revideret udgave februar 2016

Dansk Selskab for Apopleksi

Indholdsfortegnelse

1. BAGGRUND OG MEDLEMMER AF ARBEJDSGRUPPEN.....	3
2. FORKORTELSER.....	4
4. DANSKE ERFARINGER MED INTRAVENØS TROMBOLYSE.....	8
5. BEHANDLINGSKRITERIER.....	9
ÆNDRINGER AF TIDLIGERE KRITERIER	9
OPDATEREDE BEHANDLINGSKRITERIER.....	11
6. KRAV TIL TROMBOLYSECENTRE	13
ORGANISERING.....	13
LOKALER OG Udstyr.....	14
BILLEDDIAGNOSTIK	15
7. PATIENTFORLØB.....	17
PRÆHOSPITALSFASEN	17
HOSPITALSFASEN	18
NEURORADIOLOGISK UNDERSØGELSE.....	20
BIVIRKNINGER OG KOMPLIKATIONER.....	21
OPFØLGNING	22
8. MONITORERING – NATIONAL OG INTERNATIONAL BENCHMARKING.....	22
9. UDDANNELSE, VIDENSDELING OG FORSKNING	22
10. UDVIKLINGSFUNKTIONER.....	23
LOKAL INTRAVENØS TROMBOLYSEBEHANDLING VED INTRACEREBRAL SINUS TROMBOSE	23
SONO-TROMBOLYSE.....	23
11. ANBEFALINGER	24
12. BILAG	26
BILAG 1: SCORINGSSKEMAER.....	26
BILAG 2: TROMBOLYSEBEHANDLING	29
BILAG 3: FUNKTIONSBESKRIVELSE FOR SYGEPLEJERSKER OG ASSISTENTER VED TROMBOLYSEBEHANDLING	31
13. REFERENCER	34

1. Baggrund og medlemmer af arbejdsgruppen

I 2007 anmodede Sundhedsstyrelsen om nedsættelse af en arbejdsgruppe med henblik på udarbejdelse af "Nationale retningslinier for intravenøs trombolysesebehandling ved akut iskæmisk apopleksi". Rapporten blev udfærdiget af en arbejdsgruppe under Dansk Neurologisk Selskab i 2008.

Den aktuelle udgave er 2. version er udarbejdet af den Nationale TrombolyseseGruppe under Dansk Selskab for Apopleksi. Den væsentligste årsag til opdateringen er ændring af behandlingskriterier samt håndtering af nye blodfortyndende medikamenter.

Redaktør af aktuelle version: Niels Hjort, Aarhus Universitetshospital.

Medlemmer af TrombolyseseGruppen under Dansk Selskab for Apopleksi

Region Nord: Karsten Vestergaard, Aalborg, Boris Modrau, Aalborg.

Region Midt: Niels Hjort, Aarhus, Dorte Damgaard, Aarhus, Grethe Andersen, Aarhus, Birgitte Forsom Sandal, Holstebro.

Region Syd: Søren Bak, Odense, Anne-Mette Homburg, Odense, Harald Floer, Sønderborg, Natalya Toncheva, Esbjerg.

Region Sjælland: Troels Wienecke, Roskilde,

Region Hovedstaden: Helle K. Iversen, Rigshospitalet/Glostrup (formand), Lene Michelsen, Rigshospitalet/Glostrup, Hanne Christensen, Bispebjerg, Sverre Rosenbaum, Bispebjerg, Per Meden, Bispebjerg, Klaus Hansen, Rigshospitalet.

ERFA gruppen for trombolysesygeplejersker: Lisbeth Hammer,

Rigshospitalet/Glostrup, Assia Arbib, Bispebjerg, Rena Hoffmann, Holstebro, Bitten Nørret Lehd, Aarhus, Tanja Hyldahl, Rigshospitalet, Anette Pedersen, Esbjerg, Anne-Marie Nohr, Sønderborg.

2. Forkortelser

CT: Computer Tomografi skanning
CTA: Computer Tomografi Angiografi
DAP: Dansk Apopleksiregister
DWI: MR diffusions-vægtede billeder
EVT: Endovaskulær terapi
IA: Intraarteriel
ICA: Arteria carotis interna
ICH: Intra cerebral hæmoragi (hjerneblødning)
IV: Intravenøs
MCA: Arteria cerebri media
MR: Magnetisk Resonans skanning
mRS: modified Rankin Scale
NOAK: Nye orale antikoagulantia
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale
rtPA: tissue Plasminogen Activator
SSS: Scandinavian Stroke Scale
SWI: MR susceptibility weighted imaging

3. Litteraturgennemgang

Apopleksi rammer ca. 13.000 danskere årligt, er den tredjehyppigste dødsårsag, tredjehyppigste årsag til demens og er den hyppigste årsag til erhvervet handicap hos voksne. Cirka 85 % er forårsaget af blodprop i hjernen (iskæmisk), 10% af intracerebral blødning og 5% af subarachnoidal blødning. Der foreligger nu evidens for behandling af iskæmisk apopleksi med både intravenøs trombolyse og mekanisk trombektomi.

I 2002 godkendte Lægemiddelstyrelsen i Danmark Actilyse® til intravenøs behandling af iskæmisk apopleksi inden for 3 timer efter symptomdebut med den øvre aldersgrænse på 80 år. Dette skete på baggrund af resultaterne i de randomiserede studier NINDS¹ og ECASS-I² og -II³. I NINDS-studiet medførte behandling med Actilyse at risiko for blivende handicap blev reduceret med 30%. I 2004 pegede en metaanalyse, hvor 2775 patienter indgik, på effekt af behandling mellem 3-4½ time efter symptomdebut⁴. Effekten af intravenøs trombolyse i dette tidsvindue blev bekræftet i ECASS-III⁵ og i 2010 godkendte Sundhedsstyrelsen behandling med intravenøs trombolyse op til 4½ efter symptomdebut. Samtidig blev den øvre aldersgrænse på 80 år ophævet. IST3 har vist at behandling mellem 4½ og 6 timer er sikker, men opnåede ikke signifikans for effekt ved intervention på sit primære endepunkt, kun ved en efterfølgende ordinal shift analyse⁶.

Risiko for blødning

Den væsentligste komplikation til trombolyse er intrakraniell blødning, såkaldt hæmorrhagisk transformation af infarkt. Det er dog kun større blødninger, parenkymatøse hæmatomer med masseeffekt (PH type 2), som er af negativ prognostisk betydning⁷. I NINDS-studiet var der signifikant flere symptomatiske blødninger blandt trombolyserede end blandt placebo-behandlede (6,4% vs. 0,6%), men dette medførte ikke en højere mortalitet og fjernede ikke den samlede favorable effekt af trombolyse⁸. En Cochrane metaanalyse af 13 trombolyse-studier (behandling 0-6 timer) påviste øget sandsynlighed for overlevelse uden handicap trods 3,75 gange så høj risiko for fatal blødning blandt trombolyserede⁹.

Infarktstørrelse

Mens tidlige infarkt tegn ikke var et eksklusionskriterium i NINDS-studiet, var tidlige infarkt tegn på CT (mere end 33% af MCA-territoriet) et eksklusionskriterium i det efterfølgende ECASS-II studie. Imidlertid måtte 17% blive ekskluderet fra target populationen, da dette kriterium ikke var blevet overholdt. Der blev således ikke fundet forskel i outcome intension-to-treat populationen, men faktisk en signifikant lavere mRS hos behandlede target populationen. Den negative effekt af udbredte tidlige infarkt tegn på CT blev reproduceret i ECASS-II studiet¹⁰ og senere MR-studier tyder på at patienter infarkt størrelse over 70 ml ikke har gavn af rekanaliserende behandling¹¹⁻¹³.

Sværhedsgrad

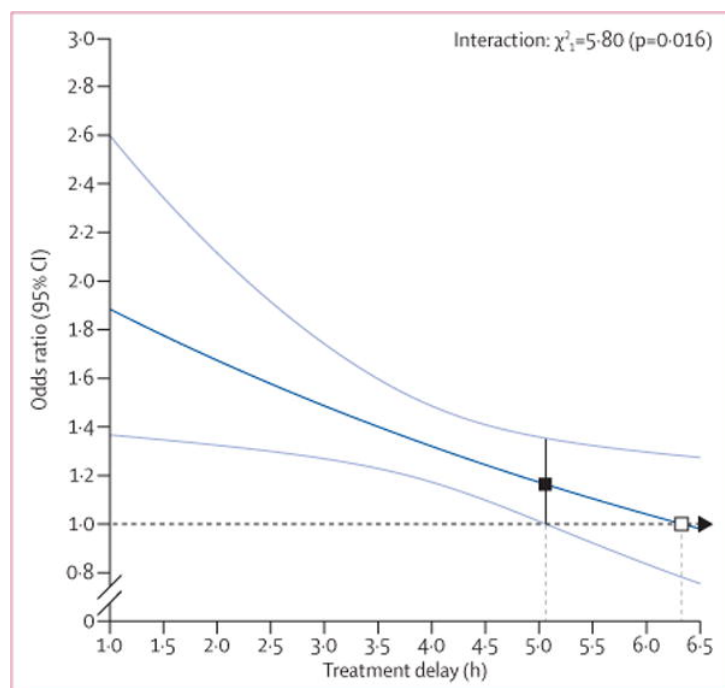
Der ses imidlertid tiltagende effekt af trombolyse ved tiltagende klinisk sværhedsgrad baseret på en metaanalyse af enkeltpatientdata¹⁴, og i et observationelt studie baseret på data fra SITS-MOST kunne ikke findes øget risiko for symptomatisk blødning hos patienter med klinisk svær eller meget svær iskæmisk apopleksi¹⁵.

Alder

Behandling af ældre patienter var særligt i fokus i IST-3 studiet¹⁶, hvor 53% af de 3035 inkluderede patienter var ældre end 80 år. Overraskende fandt man størst effekt af trombolyse blandt patienter over 80 år. Patienter blev randomiseret til behandling op til 6 timer efter symptomdebut. I kohorten, som blev behandlet inden for 3 timer var der signifikant flere der opnåede at være "alive and independent" efter 6 måneder blandt de trombolyserede end blandt ikke-trombolyserede. I den samlede kohorte (0-6 timer) var der ikke signifikant forskel mellem grupperne, men der var der et signifikant "favorable shift" i handicapscore blandt behandlede.

Hurtig behandling

Talrige studier og metaanalyser har påvist faldende effekt af intravenøs trombolyse jo senere behandlingen startes. I en metaanalyse af 9 randomiserede studier (6756 patienter) blev den gavnlige effekt af behandling 0-4½ time efter symptomdebut bekræftet og mulig effekt efter 4½ antydnet¹⁴. Den faldende effekt over tid fremgår af figur 1.

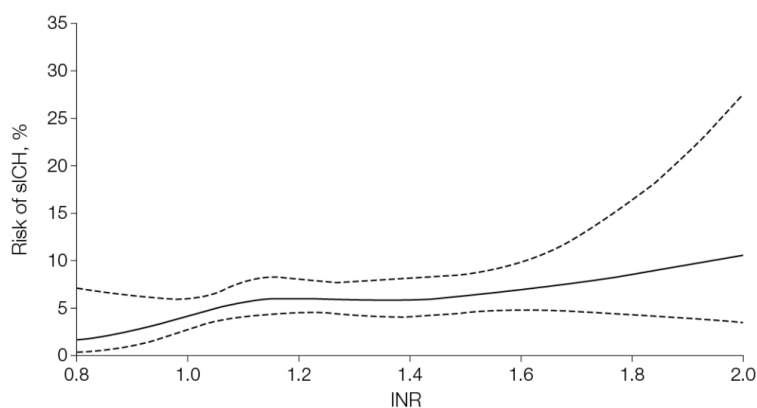


Figur 1. Odds ratio for et favorabelt outcome (mRS 0-1) som funktion af forsinkelse af behandling. Reproduceret fra Emberson, Lancet Neurology 2014¹⁴.

Dette er baggrunden for forsøg på at reducere forsinkelse både præhospitalt og efter ankomst til hospitalet¹⁷. Dette er sket gennem kampagner for at sikre hurtig kontakt til alarmcentral og effektivisering af den præhospitale indsats. Brug af ambulance med indbygget CT-skanner og intravenøs trombolyse i ambulancen har vist at reducere tiden til behandling¹⁸. Potentialet for effektivisering af forløbet efter ankomst til sygehus er først og fremmest dokumenteret af Meretoja¹⁹. Ved blandt andet at klargøre Actilyse før ankomst, transportere trombolyssekandidater direkte fra ambulance til CT-skanning, reducere blodprøvetagning til INR (point-of-care-testing, POCT) og starte behandling allerede i skannerrum blev median dør-til-nål tid reduceret til 20 minutter.

Patienter i antikoagulerende behandling

To registerundersøgelser peger på at trombolyse er en sikker behandling trods behandling med Marevan hvis $INR \leq 1,7$. Blandt 23.437 trombolyserede patienter i American Heart Association (AHA) Registry var 1802 i behandling med Marevan²⁰. Der var signifikant flere symptomgivende blødninger (sICH) ved Marevan-behandling (5,7% vs. 4,6%), men forskellen forsvandt når der blev korigeret for NIHSS ved indlæggelse. Ved $INR 1,5-1,7$ fik 21/269 (7,8%) sICH og 1/33 (3%) ved $INR > 1,7$. Sammenhængen mellem INR og risiko for symptomgivende blødning fremgår af Figur 2.



Figur 2: Risiko for symptomgivende intrakraniell blødning ved Marevan-behandling. Reproduceret fra Xian, JAMA 2012²⁰

I SITS databasen fandt man sICH blandt 1,7% af 46.651 trombolyserede (ikke Marevan-behandling) og 2,0% af Marevan-behandlede ($INR \leq 1,7$) og ingen blødninger ved $INR > 1,7$ (24 patienter)²¹. Der er således meget sparsomme data for trombolyse ved $INR > 1,7$. I guidelines fra AHA er Marevanbehandling med $INR > 1,7$ eksklusionskriterium²².

Tilsvarende studier og guidelines findes endnu ikke for trombolyse og samtidig behandling med direkte orale antikoagulantia (NOAK). Det stigende forbrug af NOAK gør imidlertid at stillingtagen til kriterier for trombolyse ved NOAK-behandling er nødvendig. Expert opinions baserer sig først og fremmest på

farmakologiske overvejelser om under hvilke omstændigheder patienten i praksis ikke er antikoaguleret^{23, 24}. Der angives således niveauer plasmakoncentration af dabigatran (Pradaxa®), apixaban (Eliquis®) og rivaroxaban (Xarelto®), hvor trombolysebehandling kan overvejes (se Opdaterede behandlingskriterier). Dette er også tilfældet for dabigatrans vedkommende hvis trombintiden er normal.

Blødning efter trombolyse

Behandling af alvorlig blødning efter trombolyse retter sig først og fremmest mod at erstatte koagulationsfaktorer, primært fibrinogen, og udtømme livstruende hæmatomer kirurgisk²². Den medicinske behandling i Danmark har hidtil været tranexamsyre (Cyklokapron®), som har en antifibrinolytisk effekt, eventuelt kombineret med frisk frosset plasma. I en nylig retrospektiv analyse findes signifikant sammenhæng mellem hypofibrinogenæmi og vækst af trombolyse-relaterede blødninger. Den hyppigst anvendte behandling i opgørelsen var kryopræcipetat, som indeholder en højere koncentration af fibrinogen end frisk frosset plasma. Ingen af behandlingstyperne medførte dog kortere indlæggelsestid²⁵. Der findes ikke studier der dokumenterer effekt af behandling, men i AHA-guidelines peges på kryopræcipetat med henblik på at korrigere hypofibrinogenæmi²². Et alternativ er at give humant fibronogen (Riastap®), som er lettere at administrere end kryopræcipetat og ikke indeholder koagulationsfaktor VIII eller von Willebrand faktor, som er potentielt protrombotiske.

Følgende forslag til behandling er således ikke evidensbaseret men hviler på teoretiske overvejelser og kliniske erfaringer:

Cyklokapron®, 10mg/kg IV. Gives i alt 4 gange på et døgn (6 timers interval). Hvis P-fibronogen er <5µmol/l gives 2 portioner Kryopræcipetat IV.

eller

Riastap®, 2 gram IV, indløbshastighed 5ml/min.

4. Danske erfaringer med intravenøs trombolyse

De første danske erfaringer med trombolyse-behandling går tilbage til 1990'erne. I 2004 blev behandlingen etableret som en udviklingsfunktion i Aarhus (2004-2006) og i løbet af de følgende to år indførte også Aalborg, Bispebjerg, Glostrup, Holstebro og Odense behandlingen. Med åbningen af trombolyseafsnit i Esbjerg, Roskilde og Sønderborg blev trombolyse et landsdækkende behandlingstilbud fra 2008. Aktuelt foretages trombolyse i Rønne samt på Færøerne med telemedicinsk tilknytning til Glostrup/Bispebjerg. Rigshospitalet, Blegdamsvej matrikel, er ikke et trombolysescenter, men kan give behandlingen til allerede indlagte patienter.

Aktivitet

Behandlingen monitoreres af Dansk Apopleksiregister (DAP), som årligt udgiver en rapport vedrørende trombolyse-behandling. I 2014 blev 1470

behandlet med intravenøs trombolyse og andelen af akutte apopleksipatienter som behandles er stigende. I 2014 modtog 15% af akutte apopleksipatienter trombolyse-behandling.

Logistik

I perioden 2012-2014 har den mediane symptomdebut-til-behandlings tid ikke ændret sig væsentligt (96 minutter i 2014), men ankomst-til-behandling har været faldende fra 50 minutter til 34 minutter.

Outcome

I samme periode var forekomsten af store intrakranielle blødninger (parenkymatøse hæmatomer type 2) lav, 1-2% og efter 3 måneder var 53 % selvhjulpne. Mortaliteten efter 3 måneder har ligget relativt lavt på 7-8% i 2012-14²⁶. Et studie af alle trombolyserede patienter i Danmark 2004-2011 peger på at intravenøs trombolyse bedrer langtidsoverlevelsen²⁷.

5. Behandlingskriterier

Ændringer af tidligere kriterier

Tidsvindue

I 2010 godkendte Sundhedsstyrelsen behandling med intravenøs trombolyse op til 4½ time efter symptomdebut, se Litteraturgennemgang. Dette er således blevet ændret siden seneste version af "Nationale retningslinier for intravenøs trombolyse-behandling ved akut iskæmisk apopleksi" fra 2008, men indgik i revision af kriterier fastsat ved møde i Den Nationale Trombolyssegruppe i 2012.

Aldersgrænse

I 2010 blev den øvre aldersgrænse på 80 år ophævet, se Litteraturgennemgang. Dette er således blevet ændret siden seneste version af "Nationale retningslinier for intravenøs trombolyse-behandling ved akut iskæmisk apopleksi" fra 2008, men indgik i revision af kriterier fastsat ved møde i Den Nationale Trombolyssegruppe i 2012.

AK-behandling, Marevan

I seneste version af "Nationale retningslinier for intravenøs trombolyse-behandling ved akut iskæmisk apopleksi" fra 2008 var grænsen for trombolyssebehandling ved Marevan-behanlig $INR < 1,5$. Som konsekvens af resultatet af store registerundersøgelser og i overensstemmelse med AHA Guidelines (se Litteraturgennemgang) anbefales nu at der kan gives intravenøs trombolysse til patienter i Marevan-behandling hvis $INR \leq 1,7$. Det skal bemærkes at endovaskulær behandling af patienter i AK-behandling altid bør overvejes uanset INR.

AK-behandling, nye orale antikoagulantia (NOAK)

Patienter i behandling med (Pradaxa®), apixaban (Eliquis®) og rivaroxaban (Xarelto®) kan i praksis betragtes som uden antikoagulerende behandling hvis medicinen ikke er taget inden for 48 timer (se Litteraturgennemgang). På denne baggrund kan behandling med intravenøs trombolyse overvejes hvis det med sikkerhed vides at der ikke er indtaget NOAK-præparat inden for 48 timer såfremt patienten har normal nyrefunktion (eGFR >50 ml/time).

Hvis NOAK-præparat er taget inden for 12 timer betragtes intravenøs trombolyse som kontraindiceret.

Hvis NOAK-præparat er taget 12-48 timer efter symptomdebut kan intravenøs trombolyse overvejes hvis plasma-koncentrationen af NOAK er under detektionsgrænsen eller måling af plasmaniveau peger på at patienten funktionelt er ikke antikoaguleret. Måling af plasma-koncentrationen af NOAKs skal afstemmes med lokal målemetode. Følgende anbefalinger målemetoder ligger til grund for nedenstående tre NOAK-præparater²⁴:
Dabigatran: Hemoclot® dTT (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).
Rivaroxaban and apixaban: Anti-faktor Xa aktivitet (anti-Xa) assay (Biophen Heparin (LRT)®, Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).

P-dabigatran <35 µg/l, (forventet niveau 35-300 µg/l)

P-apixaban <25 µg/l

p-rivaroxaban <25 µg/l, (forventet niveau 25-400 µg/l)

Endvidere kan intravenøs trombolyse overvejes hos patienter i behandling med dabigatran (Pradaxa®) hvis trombin-tiden er inden for normalområdet (<21 sekunder).

Det skal bemærkes at endovaskulær behandling af patienter i AK-behandling altid bør overvejes som førstevalg såfremt der påvises storkarsokklusion.

Kramper ved symptomdebut

Patienter med kramper ved apopleksidebut har været udelukket fra videnskabelige studier vedrørende trombolyse idet man ikke ønskede at inkludere patienter med apopleksi-lignende symptomer sekundært til epileptisk anfald (Todds parese). Som i seneste version og i tråd med AHA guidelines²² anbefales det fortsat ikke at ekskludere patienter med krampeanfald ved symptomdebut såfremt det vurderes at der er tale om apopleksi.

Graviditet

Der er ikke i den første version ikke taget stilling til kriterier for behandling af gravide kvinder med akut apopleksi. Der findes ikke studier vedrørende sikkerhed og effekt af intravenøs trombolyse ved graviditet. Der er kun publiceret et mindre antal case reports, hvor der i flere tilfælde findes gode endepunkter for både mor og barn. Actilyse passerer ikke placenta og det anbefales nøje at overveje fordele og ulemper ved trombolysbehandling på

individuel basis hos gravide²⁸. I tråd med AHA guidelines anbefales det således at betragte graviditet som en relativ kontraindikation.

Relative kontraindikationer i øvrigt

Ved det Nationale Trombolysemøde i 2012 blev følgende Relative

Kontraindikationer vedtaget:

- Tidligere apopleksi indenfor de sidste 4-6 uger afhængigt af størrelsen på det tidligere infarkt
- Kendt trombocytaltal $<100 \times 10^9$ / liter
- Svær hyperglykæmi
- Kendt hæmoragisk diastese herunder behandling med LMW-heparin
- Hæmoragisk retinopati, fx hos diabetikere
- Neoplasi med øget blødningsrisiko
- Større operation, mindre operation i indre organer (dyb biopsi) eller signifikant traume inden for 6 uger.

Følgende punkter føjes nu til Relative kontraindikationer:

- Mindre operation eller biopsi indenfor 10 dage.
- Behandling med Dabigatran, Apixaban eller Rivaroxaban: Se afsnit ovenfor.
- Behandling med Marevan, dog kan trombolyse gives hvis $INR \leq 1,7$.
- Graviditet.

Opdaterede behandlingskriterier

Indikationer

- Mistanke om betydende akut iskæmisk apopleksi hos patienter som i det væsentligste er selvhjulpne.
- Behandling kan startes indenfor 4½ time efter symptomdebut.

Absolutte kontraindikationer

- Cerebral iskæmisk læsion med tidlige infarkt tegn $>33\%$ af MCA gebet på CT (MR, se Relative kontraindikationer)
- Tegn på intracerebral blødning.
- Behandlingsrefraktær hypertension (systolisk BT >185 og/eller diastolisk BT >110 mmHg).
- Behandling med Marevan som medfører $INR >1,7$.
- Behandling med Dabigatran, Apixaban eller Rivaroxaban: Se afsnit nedenfor.
- Indgift af heparin som medfører aPTT >46 sek.
- Manifest blødning og tilstande med øget blødningsrisiko (fx aktivt ulcus eller cancersygdom).
- Aortadissektion.
- Alvorlig leversygdom.
- Bakteriel endokarditis.

Relative kontraindikationer

- Iskæmisk læsion på MR-DWI med volumen 33-50% af MCA gebet.
- Behandling med Marevan, dog kan trombolyse gives ifald INR $\leq 1,7$
- Behandling med Dabigatran, Apixaban eller Rivaroxaban: Se afsnit nedenfor.
- Tidligere apopleksi indenfor de sidste 4-6 uger afhængigt af størrelsen på det tidligere infarkt.
- Større kirurgiske indgreb eller traume indenfor 4-6 uger.
- Mindre operation eller biopsi indenfor 10 dage.
- Trombocytal $< 100 \times 10^9/l$.
- Hæmorrhagisk retinopati, f.eks hos diabetikere.
- Svær hyperglykæmi (P-Glucose > 22 mmol/l).
- Neoplasi med øget blødningsrisiko.
- Graviditet.

Forholdsregler ved patienter i behandling med nye antikoagulantia (NOAK): Pradaxa (dabigatran), Eliquis (apixaban) og Xarelto (rivaroxaban)

Blodprøver: Hvis muligt bør der måles plasmaniveauer af det pågældende stof (P-Dabigatran / P-Apixaban / P-Rivaroxaban). Hos patienter i behandling med Pradaxa (dabigatran) kan der alternativt måles trombin-tid.

Ingen NOAK inden for de sidste 48 timer

Hvis patienten med sikkerhed ikke har taget NOAK inden for 48 timer kan patienten behandles med intravenøs trombolyse hvis koagulationsparametre i øvrigt er normale og patienten er kendt med normal nyrefunktion (eGFR > 50 ml/time).

NOAK inden for de sidste 12 timer

Ved indtagelse af NOAK inden for 12 timer er trombolyse kontraindiceret men trombektomi kan udføres såfremt det findes indiceret.

NOAK inden for de sidste 24-48 timer

Ved indtagelse af NOAK indenfor 24-48 timer (eller i tvivlstilfælde) kan måling af NOAK-plasmakoncentrationen måles. Såfremt plasmakoncentrationen er under detektionsgrænsen kan behandling med trombolyse overvejes.

Anvendelse af specifikke grænseværdier skal afstemmes med lokal biokemisk afdeling. De målemetoder der ligger til grund for følgende retningslinier kan læses i ovenstående afsnit ("Ændring af tidligere kriterier):

- a. Pradaxa (dabigatran): Der skal måles P-Dabigatran (forventet niveau 35-300 $\mu g/l$). Hvis P-Dabigatran < 35 $\mu g/l$ kan patienten behandles med trombolyse hvis der i øvrigt ikke er kontraindikationer. Alternativt kan der ved Pradaxa måles Trombin-tid. Hvis trombin-tiden er inden for normalområdet kan patienten behandles med trombolyse hvis der i øvrigt ikke er kontraindikationer.

- b. Eliquis (apixaban): Der måles P-Apixaban. Hvis P-Apixaban $<25 \mu\text{g/l}$ kan patienten behandles med trombolyse hvis der i øvrigt ikke er kontraindikationer.
- c. Xarelto (rivaroxaban): Der skal måles P-Rivaroxaban (forventet niveau $25\text{-}400 \mu\text{g/l}$). Hvis P-Rivaroxaban $<25 \mu\text{g/l}$ kan patienten behandles med trombolyse hvis der i øvrigt ikke er kontraindikationer.

Endovaskulær behandling skal overvejes i tilfælde hvor der ikke kan gives intravenøs trombolyse: Behandling med NOAK og Marevan er ikke kontraindikation for endovaskulær behandling.

Endovaskulær behandling kan endvidere være indiceret i tilfælde hvor tidsvindet for intravenøs trombolyse er overskredet da tidsvinduet her er 6 timer. Tidsvinduet for endovaskulær behandling i det vertebrobasilære gebet er mindre klart defineret, men går til omkring 12 timer.

Off-label behandling

Behandling med intravenøs trombolyse er godkendt til akutte apopleksipatienter på 18 år eller ældre. Man kan efter nøje overvejelse af risiko og forventet effekt af behandlingen vælge at behandle børn under 18 år²⁹. Ligeledes kan der i udvalgte tilfælde vælges at behandle patienter trods overskredet symptomvarighed på mere end 4,5 time. Forventet effekt af behandling skal i disse tilfælde nøje vurderes ud fra kliniske og billeddiagnostiske fund, herunder iskæmi i det vertebrobasilære gebet, hvor også endovaskulær behandling altid bør overvejes.

6. Krav til trombolysecentre

Organisering

Et trombolysecenter bør have et befolkningsunderlag på omkring 400.000-1.000.000, for at opretholde tilstrækkelig rutine, men lokale forhold i yderområder kan betinge en mindre afvigelse fra dette princip, hvor man så kan oprette telemedicinsk samarbejde med et erfarent trombolysecenter. Vigtigheden af høj ekspertise og erfaring er vist i SITS-MOST databasen, hvor høj 3 måneders mortalitet blandt andet var relateret til behandling ved uerfarne centre³⁰.

Effekten af trombolysebehandling afhænger af:

- Specialisterfaring i at udvælge patienter til behandlingen.
- Organisering og uddannelse af tværfaglige teams til modtagelse af patienten med mindst muligt tidsforbrug og størst mulig sikkerhed under behandlingen.
- Adgang til uopsættelig skanningsundersøgelse og neuroradiologisk beskrivelse.
- Erfaring med trombolyse og kendskab til mulige medicinske komplikationer.

- Tæt observation med standardiserede neurologiske vurderinger i det første døgn.

Trombolysebehandling kan ikke stå alene:

- Ved visitation, modtagelse og under trombolysebehandling skal behovet for supplerende endovaskulær behandling overvejes.
- Øvrig behandling i specialiseret apopleksiafsnit starter straks efter den afsluttede trombolyse.
- Komplikationer til trombolyse skal kunne mestres, og årsagen til apopleksien skal være klarlagt inkl. stillingtagen til supplerende behandling, som sikrer den bedste cerebrale perfusion og forebygger recidiv apopleksi.
- Videre mobilisering, start af rehabilitering og øvrige behandling via lokale apopleksiafsnit uden forsinkelse.

Et trombolysecenter bør således være en neurologisk afdeling med apopleksi afsnit, døgnvagtberedskab, med vagthavende trombolyselæge og et trombolyseteam bestående af en trombolysesygeplejerske, en assistent (sygeplejerske eller sosuassistent), radiografer, neuroradiolog samt assistance af bioanalytiker og portør.

- Alle henvendelser sker direkte til trombolyselægen, som er speciallæge i neurologi eller en læge på bagvagtsniveau (kursist) med erfaring i neurologi, som har deltaget i et trombolysekursus og modtaget oplæring i trombolyse. Ifald trombolyselægen ikke er speciallæge i neurologi, skal der konfereres med en speciallæge, som har gennemgået et kompetencegivende oplæring i henhold til lokal instruks. Alle trombolyselæger bør være certificeret i NIHSS-scoring.
- Trombolysesygeplejerske og assistenter skal ligeledes have erfaring indenfor apopleksiområdet, og være oplært i håndtering af trombolyspatienter.
- Der skal foreligge en tydelig beskrivelse af arbejdsgange (f.eks. funktionskort) og behandlingsinstruks.
- Relevante detaljer om behandling, observationer mm. skal dokumenteres en trombolysejournal (elektronisk eller papirskema).

Lokaler og udstyr

Sted for modtagelse er afhængig af lokale forhold. Modtagelse direkte ved eller tæt på skanner sikrer mindst mulig forsinkelse af behandlingen. Det bør generelt sikres at afstande fra ambulance til modtagerum og skanner er så korte som muligt. Behandling skal startes så hurtigt som muligt efter skanning, optimalt allerede i skannerrum.

Der skal være adgang til flere skannere således at der kan foretages skanning uden unødigt forsinkelse i tilfælde af tekniske problemer med en skanner eller flere patienter på samme tid.

Billeddiagnostik

Hidditidige behandlingsresultater fra kontrollerede undersøgelser er først og fremmest baseret på CT-skanning, men både CT og MR kan anvendes til at udvælge patienter til trombolysebehandling. Både internationalt og i Danmark er CT-skanning fortsat den mest anvendte skanningsmodalitet, men nogle danske centre anvender primært MR og andre har MR til rådighed.

CT-skanning

Standard CT skanning uden supplerende sekvenser vil i de fleste tilfælde være tilstrækkeligt ved modtagelse af let-til-moderat påvirkede patienter. Vurdering af skanningen med henblik på påvisning af intracerebral hæmoragi kan varetages af radiologer eller trænede neurologer. Vurdering af omfanget af tidlige iskæmiske forandringer, herunder specielt hvorvidt disse udgør mere end 1/3 af MCA, skal foretages af neuroradiolog eller radiolog med særlig neuroradiologisk erfaring.

I nogle tilfælde kan trombemasser i større intracerebrale arterier ses som "dense artery sign".

Der kan suppleres med

- CT-perfusion (CTP) for at estimere omfanget af eventuel hypoperfusion, ligesom den iskæmiske læsion indirekte kan estimeres via måling af regional cerebrale blodvolumen (CBV).
- CT-angiografi (CTA), optimalt både intra- og prækranielt, kan udføres rutinemæssigt eller reserveres til hvis der klinisk mistænkes storkarsokkusion og patienten er mulig kandidat til endovaskulær behandling. CTA kan udføres umiddelbart efter trombolysebehandlingen er startet.

MR-skanning

En standard MR trombolyse-protokol består typisk af:

1. Diffusions-vægtet MR (DWI) til fremstilling af den akutte iskæmiske læsion
2. T2-FLAIR til påvisning af ældre iskæmiske læsioner samt mulighed for estimering af læsionsalder ved f.eks. ukendt symptomdebut.
3. T2* eller SWI for at udelukke hæmoragi. Der er ofte muligt at se trombemasser analogt med "dense artery sign" på CT.

Der kan suppleres med:

1. MR-perfusion (PWI) for at estimere omfanget af eventuel hypoperfusion.
2. MR-angiografi (MRA) hvis der mistænkes storkarsokkusion og patienten er mulig kandidat til endovaskulær behandling.

CT eller MR?

CT- og MR-skanning har hver sine fordele og ulemper ved skanning af akutte apopleksipatienter.

Generelt er CT lettere tilgængeligt og skanningstiden er kortere. Hvis patienten er urolig, kaster op eller har nedsat bevidsthedsniveau kan og bør der oftest

ikke foretages MR og ved metalkontraindikationer skal CT selvfølgelig altid udføres.

Med diffusions-vægtet MR (DWI) er det muligt at påvise den akutte iskæmiske læsion med højere sensitivitet end med CT, hvorved diagnosen og størrelsen af læsionen kan bestemmes med stor sikkerhed. Der kan dog forekomme DWI-negative læsioner, især ved milde symptomer og iskæmi i det bagre gebet³¹,

³². MR T2-FLAIR kan sammen med DWI bruges til at bestemme læsionens alder³³. Enkelte rapporter tyder på at udvælgelse af patienter med MR medfører bedre klinisk udbytte og færre blødningskomplikationer end standard CT, selv i et udvidet tidsvindue, muligvis pga. eksklusion af patienter med store iskæmiske læsioner og dermed høj blødningsrisiko³⁴.

Om MR- eller CT angiografi/perfusion er det mest optimalt vurderes at bero på lokale protokoller og erfaring.

Værdien af perfusions-undersøgelse ved udvælgelse af patienter til trombolysebehandling er undersøgt i en række mindre studier^{35, 36} men foreløbig er det ikke vist at identificering af perfusions-diffusions mismatch prædikerer gavn af behandlingen.

7. Patientforløb

Præhospitalsfasen

Oplysning

Befolkningen bør oplyses om symptomer på akut apopleksi og muligheden for akut behandling. Det anbefales at der jævnligt foretages kampagner via f.eks. internet, sociale medier, TV og aviser med det sigte at øge kendskabet til apopleksi og vigtigheden af omgående at ringe 112.



Figur 3. Eksempel på kampagnemateriale fra Region Hovedstaden

Visitation

Visitation og præhospital logistik er fastsat i samarbejde mellem trombolyscentre og ansvarlige for præhospitalsfasen i Regionerne samt praksiskonsulenterne.

De præhospitale henvisningskriterier anbefales at være så enkle som muligt. Kriterierne skal indeholde:

- Patientens vanlige helbredstilstand: I det væsentlige selvhjulpen?
- Tidspunkt for symptomdebut: Behandling skal startes inden 4½ time efter symptomdebut, dog er tidsvinduet 6 timer ved EVT. Oplysning om eventuel mulighed for modtagelse af patienter med symptomer ved opvågning.

- Symptomer: Halvsidig lammelse, føleforstyrrelser, synsfeltudfald eller talebesvær. Ved f.eks. blikparese og/eller svær hemiparese må storkarsokklusion overvejes og EVT-center kontaktes, se nedenfor.
- Vægt.

Ved mistanke om storkarsokklusion skal EVT-behandling overvejes (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital eller Aarhus Universitetshospital). Retningslinier for visitation fremgår af "National retningslinie for trombektomi/endovaskulær behandling" (maj 2015). Det skal ved denne kontakt afgøres om patienten skal transporteres til lokalt trombolyscenter eller direkte til EVT center. Ved mistanke om storkarsokklusion udføres altid CTA eller MRA.

Kort resumeret skal der rejses mistanke om storkarsokklusion ved:

- Betydende neurologisk udfald, oftest NIHSS $\geq$ 10
- Ophobede TCI-tilfælde
- Fluktuerende eller progredierende symptomer
- Non-contrast CT med "dense artery sign"

Hvis storkarsokklusion bekræftes, kontaktes vagthavende neurolog på EVT center omgående uden at en eventuel effekt af intravenøs trombolyse afventes.

Præ-hospital logistik

Patienter mistænkt for akut opstået apopleksi meldes telefonisk (af ambulancepersonale, akutlæger/sygeplejersker, vagtlæger, praktiserende læger, læger fra andre afdelinger/sygehuse, sygeplejersker fra skadestuer/modtagelser) til vagthavende læge ved nærmeste trombolyscenter, såfremt screeningskriterierne er opfyldt.

- Det indskræpes at der skal vurderes og arbejdes så hurtigt som muligt ude hos patienten ved første kontakt.
- Trombolyselægen beslutter om patienten skal indbringes til vurdering med henblik på trombolysbehandling og/eller trombektomi.
- Ifald patienten køres til trombolysvurdering, køres kørsel 1 eller der rekvireres transport med helikopter ved behov.
- Ambulanceredderne tager under transporten blodtryk, puls, blodsukker, EKG samt anlægger to IV adgange. Disse procedurer må ikke forsinke transporten.

Hospitalsfasen

Præ - modtagelse

Alle henvendelser sker direkte til trombolyselægen.

- Den vagthavende trombolyselæge beslutter, om patienten skal indbringes til vurdering med henblik på trombolysebehandling og/eller trombektomi eller skal køres til nærmeste akutmodtagende hospital.
- Visitationen bør være til patientens fordel i tvivlstilfælde, den endelige beslutning bør tages efter endt modtagelse og undersøgelse. Man bør tilstræbe at gå så langt som muligt, for at kunne tilbyde behandlingen, og ikke afvise en patient på usikre primære telefoniske oplysninger. Yderligere oplysninger kan opsøges mens patienten køres til trombolysecenteret via familien eller egen læge, laboratoriedata eller elektronisk patientjournal. Dette med henblik på kontraindikationer for trombolyse, særligt AK-behandling og debuttidspunkt.
- Straks trombolyselægen har visiteret en patient til vurdering, adviseres resten af teamet, CT/MR-enheden og afdelingen hvor behandlingen foregår, således at alle er parate, og kan registrere patienten.

Modtagelse og vurdering

Det skal løbende sikres at alt nødvendigt udstyr er til stede.

Alle i teamet skal kende deres opgaver og være til stede når patienten ankommer, så der kan handles uden spildtid og fejl. Oplysninger bør registreres så enkelt som muligt.

- Sygeplejerske og assistent modtager og registrerer patienten (Bilag 3)
- Trombolyselægen optager anamnese med henblik på fastlæggelse af debuttidspunkt, co-morbiditet samt medicinforbrug. Der foretages en kort og fokuseret somatisk og neurologisk undersøgelse.
- Apopleksiens sværhedsgrad vurderes ved National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).
- Ifald der mangler IV adgang etableres dette, således at der er to velfungerende intravenøse adgang.
- Blodprøver tages. Blodprøvesvar afventes ikke såfremt det med sikkerhed vides at patienten ikke er i AK-behandling. Der kan eventuelt tages måles INR med Point of care-testning, såfremt laboratoriet ikke kan levere svar indenfor ca. 10 minutter.
- Der måles blodtryk og puls. Dette kan dog udelades hvis BT i ambulance var under 160 systolisk og under 100 diastolisk.
- Ved blodtryk ≥ 185 systolisk og/eller ≥ 110 diastolisk kan der gives antihypertensiv behandling med Labetalol 10-20 mg IV i løbet af 2 minutter før skanning.
- Der tages ikke nødvendigvis EKG, som kan tages efter start på trombolyse medmindre patienten vurderes at være hæmodynamisk ustabil.
- Såfremt muligt udsættes anlæggelse af blærekateter efter påbegyndelse af Actilyse-infusion, dette anlægges efter en konkret vurdering og ikke systematisk for at forebygge LUTS efter behandlingsfasen.
- Hvis der skal udføres MR, udfyldes kontrolskema og smykker etc. fjernes fra patienten.

- Patient og eventuelle pårørende informeres kort om fund, diagnose og behandlingstilbud, risiko og komplikationer. Der indhentes forhåndsgodkendelse til trombolysebehandling således at behandling kan startes straks efter skanning.
- Trombolyselægen bør følge patienten og selv se radiologiske undersøgelser.

Neuroradiologisk undersøgelse

Personale ved CT- eller MR-skanner skal være adviserede og være klar til at modtage patienten ved ankomst til skannerrum. Det er afgørende at personale på tværs af afdelinger er trænet i at samarbejde om varetagelse af trombolysepatienter under ophold på radiologisk afdeling.

Trombolysebehandling

I alt gives 0,9 mg Actilyse® (rtPA) IV pr. kg legemsvægt, dog maksimalt 90 mg, se Bilag 2. 10 % gives som bolus over 1-2 minutter, resten som infusion over 1 time. Dosering af Actilyse® fremgår af doseringsskema i Bilag 2. Påbegyndelse af blodfortyndende behandling (sekundær profylakse) bør først påbegyndes efter 24-timers kontrolskanning.

Endovaskulær behandling (EVT)

Der skal som udgangspunkt gives fuld dosis Actilyse® selvom der planlægges efterfølgende EVT.

EVT skal altid overvejes ved særlige kontraindikation for intravenøs trombolyse: INR >1,7 ved Marevan-behandling, AK-behandling iøvrigt (se kriterier for trombolyse), nylig operation eller traume.

Observation, pleje og behandling

0. - 2. time: Neurologisk status (SSS), puls, BT, SAT og temperatur hvert 15. minut.

2. - 6. time: Neurologisk status (SSS), puls, BT, SAT og temperatur hver 30 minut.

6. -24. time: Neurologisk status (SSS) hver 2. eller 4. timer efter ordination, puls, BT, SAT og temperatur hver time.

Ifald påvirket bevidsthedsniveau tillægges vurdering efter Glasgow Coma Scale.

24 timer: NIHSS-scoring og kontrolskanning (CT/MR).

Hvis blodtrykket er ≥ 185 mmHg systolisk eller ≥ 110 mmHg diastolisk gives Labetalol 10-20 mg IV i løbet af 2 minutter. Dosis kan gentages hver 10. minut op til 200 mg.

Såfremt der er brug for gentagen IV labetalol, må overvejes 20 mg Furix IV.

Trombocythæmmende behandling startes efter 24 timer, når skanning har udelukket blødning. Ved betydende hæmoragisk transformation kan dette

udsættes et døgn efter individuel vurdering. Statin-behandling kan startes med det samme.

Patienterne skal i øvrigt udredes, behandles og plejes efter retningslinier for akut apopleksi. Patienten skal ikke faste, men synkefunktion skal vurderes før der gives per os. Patienten må mobiliseres, men dette skal selvfølgelig gøres efter vurdering og under forsvarligt tilsyn. DAP skema skal udfyldes og ved overflyttelse til anden afdeling eller andet hospital skal DAP skemaet følge patienten.

Bivirkninger og komplikationer

Den vigtigste bivirkning er intrakraniell blødning. Andre former for blødning, typisk fra mave-tarmkanalen, kan også være livstruende og kræve omgående behandlingsophør. Andre alvorlige blødningslokalisationer er næse og gingiva, lunger, urinveje. Blødningstendensen er relativ kortvarig, idet Actilyse®'s halveringstid er ca. 5 minutter. Dog består der en øget blødningsrisiko de første 36 timer.

Forholdsregler ved komplikationer

Blodtryksfald:

Ved blodtryksfald til <100 systolisk og samtidige symptomer som f.eks. svimmelhed/nærlipothymi:

Løft fodenden

Sænk infusionstakten af rtPA

Giv NaCl intravenøst

Allergisk reaktion:

Giv 100 mg hydrokortison IV + evt. antihistamin

Tavegil 2 mg langsomt IV over 3 minutter.

Angiødem optræder hos ca 1 ud af 120 patienter, ofte ved samtidig ACE-hæmmer behandling. Behandles som ovenfor, men respiratorbehandling kan være nødvendigt indtil ødemet aftager.

Mindre blødning:

Det almindeligste er blødning fra næse- eller mundslimhinde, hæmaturi og subkutane hæmatomer. Alle organer kan dog rammes. Ved lokal blødning foretages manuel kompression.

Tranexamsyre: (Cyklokapron) i doser 10 mg/kg IV kan være indiceret. Gives af læge.

Alvorlige blødninger:

Ved opståen af nye neurologiske symptomer, faldende bevidsthedsniveau og/eller hovedpine foretages akut CT-skanning.

Hvis der påvises rumopfyldende intrakraniell blødning, kontaktes vagthavende neurokirurg. Ved andre alvorlige blødninger kontaktes kirurgisk bagvagt i

relevante speciale. Actilyse-infusionen stoppes og der tages følgende blodprøver: Fibrinogen, APTT, INR, trombocytal, eventuelt ROTEM.

Akut behandling:

Cyklokapron®, 10mg/kg IV. Gives i alt 4 gange på et døgn (6 timers interval). Hvis P-fibronogen er <5µmol/l gives 2 portioner Kryopræcipetat IV.

eller

Riastap®, 2 gram IV, indløbshastighed 5ml/min.

Opfølgning

Patienterne behandles i øvrigt efter nationale retningslinier for akut apopleksi³⁷ og genoptrænes samt tilbydes sekundær profylakse efter gældende principper. Efter 3 måneder foretages kontrolundersøgelse (evt. som en telefonisk kontakt ved patienter der bor langt fra centeret) med registrering af mRS.

8. Monitorering – national og international benchmarking

Ved behandling af akut apopleksi er der registreringspligt i Dansk Apopleksiregister. Siden 2008 har trombolysebehandling været en indikator. Det er således muligt at monitorere tilgængeligheden af trombolysebehandling. Med henblik på international forskning overføres danske trombolysedata til SITS registret (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), som er et internationalt register som er oprettet efter krav fra EMEA og initiativ fra Karolinska Institut i Stockholm.

9. Uddannelse, vidensdeling og forskning

Uddannelse

Oplæring samt af trombolyselæger og -sygeplejersker samt øvrige involverede foregår lokalt på trombolysecentre og skal prioriteres højt. Det anbefales at der på alle trombolysecentre der er en klar instruks for uddannelse af alle involverede faggrupper der sikrer at nyt personale oplæres løbende. Ligeledes skal det sikres at kompetencer opretholdes.

Alle trombolyselæger skal certificeres i NIHSS-scoring (online certificering <https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=nihs-english.trainingcampus.net>) og mRS-scoring.

Vidensdeling

Det anbefales at der fortsat en gang årligt arrangeres et nationalt møde i april/maj, hvor erfaringer mellem de forskellige danske trombolysecentre udveksles, og hvor resultaterne af det års DAP-indberettede data gennemgås. Forskelle og mulige forbedringer drøftes.

Forskning

Centrene bør deltage i nationale og internationale studier af akut behandling og der bør være forskningsaktivitet i alle faggrupper.

10. Udviklingsfunktioner

Lokal intravenøs trombolysebehandling ved intracerebral sinus trombose

Sinustrombose forekommer sjældent (1 % af apopleksier), og optræder hyppigst hos yngre og medfører venøse infarkter. Tilstanden kan variere fra asymptomatisk til et fatalt forløb. Den akutte behandling er højdosis Innohep (175 IE/kg eller Fragmin 200 mg/kg) og Marevan-behandling. Ifald patienten er bevidsthedspåvirket kan der udføres lokal intravenøs trombolysebehandling og/eller mekanisk trombektomi.

Sono-trombolyse

Ved at fokusere ultralyd (2MHz), som benyttes ved transkraniel dopplerundersøgelse forstærkes effekten af trombolyse og sandsynligheden for rekanalisering³⁸. Et Cochrane review har gennemgået de fem publicerede studier³⁹. Det konkluderes at sonotrombolyse er en sikker handling som øger sandsynlighed for rekanalisering og formentlig øger sandsynligheden for et favorabelt outcome.

11. Anbefalinger

- Det anbefales at man fortsætter effektiviseringen af trombolyse-behandlingen såvel præ-hospitalt efter ankomst til trombolyse-center med henblik på at kunne påbegynde trombolysebehandling så hurtigt som muligt efter symptomdebut.
- Det anbefales at prioritere struktureret og dokumenteret uddannelse af trombolyselæger og trombolysesygeplejersker højt på de enkelte trombolysecentre. Der bør etableres teams, hvor alle involveredes roller er klart defineret.
- Det anbefales at trombolyse-behandling fortsat registreres i DAP, så tilgængelighed og kvalitet af behandlingen monitoreres løbende.
- Patienter i AK-behandling skal modtages som trombolyssekandidater. Det anbefales at den øvre grænse for INR ved Marevan®-behandling hæves til 1,7. Det anbefales at vurdere muligheden for trombolysebehandling ved patienter i behandling med dabigatran (Pradaxa®), apixaban (Eliquis®) og rivaroxaban (Xarelto®). Dette bør ske afhængigt af tidspunktet for sidste indtagelse af medicinen og måling af plasmakoncentration.
- Der er ikke en øvre aldersgrænse for intravenøs trombolyse. Behandlingen er ikke godkendt til børn under 18 år, men det anbefales ikke at udelukke patienter med akut apopleksi på baggrund af alder, men at foretage en nøje individuel vurdering af forventede fordele og ulemper ved behandling med intravenøs trombolyse.
- Patienter med symptomer på storkarsokklusion bør vurderes med henblik på endovaskulær behandling (EVT). Såfremt der ikke er kontraindikationer bør alle kandidater til EVT behandles med intravenøs trombolyse. Effekten af intravenøs trombolyse skal ikke afventes, EVT skal påbegyndes så hurtigt som muligt.
- Det anbefales at der fortsat afholdes årlige nationale trombolysেমøder, hvor erfaringer udveksles mellem de danske trombolysecentre, og hvor resultaterne af det sidste DAP-data gennemgås.
- Det anbefales at trombolysecentre/satelitter fortsætter det gode samarbejde og fortsat deltager i internationale og nationale forsknings- og udviklingsprojekter.
- Det anbefales at der tilbydes lokal intravenøs behandling af cerebral sinus trombose ved få højt specialiserede centre.

- Det anbefales at der løbende foretages kampagner via for eksempel internet, sociale medier, TV og aviser med det sigte at øge kendskabet til apopleksi og vigtigheden af omgående at ringe 112.

12. Bilag

Bilag 1: Scoringsskemaer

Modified Ranking Scale, mRS

Scoring af patientens funktionsniveau.

- mRS = 0 Helt symptomfri
- mRS = 1 Ikke betydende handicap på trods af lette symptomer; klarer alle sædvanlige opgaver og aktiviteter
- mRS = 2 Lettere handicap; klarer ikke samtlige tidligere udførte aktiviteter, men er i stand til at klare sig selv uden hjælp til personlige gøremål fra andre personer (må godt have praktisk hjælp til f.eks. rengøring og indkøb)
- mRS = 3 Moderat handicap; har brug for nogen hjælp til personlige gøremål (f.eks. påklædning eller hjælp til at klare en bankforretning), men er i stand til at gå uden hjælp fra andre personer (må godt bruge stok eller rollator)
- mRS = 4 Moderat til svært handicap; ude af stand til at gå uden hjælp fra andre personer, og ude af stand til at klare personlige behov uden hjælp fra andre personer
- mRS = 5 Svært handicap; sengeliggende, inkontinent, konstant pleje- og opmærksomhedskrævende
- mRS = 6 Død

Bilag 1: NIHSS skema

Scoring af apoplektiske symptomer.

Certificering på:

<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=nihss-english.trainingcampus.net>

NIHSS skema		Før	2. time	24. time
Patient label:		Dato	Dato	Dato
		Kl.	Kl.	Kl.
1a. Bevidsthedsniveau	0	Vågen		
	1	Ikke vågen, men kan vækkes ved minimal stimulation		
	2	Gentagen stimulation nødvendig for at opnå kontakt		
	3	Coma		
1b. Spørg om aktuel måned og alder	0	Besvarer begge korrekt		
	1	Besvarer et korrekt		
	2	Besvarer ingen korrekt		
1c. Bed pt. åbne og lukke øjne og knyt og åbn hånden	0	Adlyder begge korrekt		
	1	Adlyder en korrekt		
	2	Adlyder ingen korrekt		
2. Horisontal øjenbevægelse	0	Normal		
	1	Partiel blikparese		
	2	Tvungen Blikdeviation		
3. Synsfelt	0	Normalt		
	1	Partiel hemianopsi		
	2	Komplet hemianopsi		
	3	Bilateral hemianopsi (ink. kortikal blindhed)		
4. Facialisfunktion	0	Symmetrisk bevægelse		
	1	Let parese (affladet nasolabialfure, asymmetri ved smil)		
	2	Partiel paralys (total eller næsten total paralys af nedre ansigtshalvdel)		
	3	Komplet paralys (ovre og nedre)		
5a. Motorisk funktion i hø. arm	0	Normal (løft arm 90° (sid/stå) eller 45° (liggende) i 10 sek. uden deviation)		
	1	Deviation		
	2	Nogen modstand mod tyngden		
	3	Ingen bevægelse mod tyngden		
	4	Ingen bevægelse		
5b. Motorisk funktion i ve. Arm	0	Normal (løft arm 90° (sid/stå) eller 45° (liggende) i 10 sek. uden deviation)		
	1	Deviation		
	2	Nogen modstand mod tyngden		
	3	Ingen bevægelse mod tyngden		
	4	Ingen bevægelse		
6a. Motorisk funktion i hø. Ben	0	Normal (kan holde ben løftet 30° i 5 sek. uden deviation)		
	1	Deviation		
	2	Nogen modstand mod tyngden		
	3	Ingen bevægelse mod tyngden		
	4	Ingen bevægelse		
6b. Motorisk funktion i ve. ben	0	Normal (kan holde ben løftet 30° i 5 sek. uden deviation)		
	1	Deviation		
	2	Nogen modstand mod tyngden		
	3	Ingen bevægelse mod tyngden		
	4	Ingen bevægelse		
7. Ekstremitets ataksi	0	Ingen ataksi		
	1	Til stede i en ekstremitet		
	2	Til stede i to ekstremiteter		
8. Sensorisk (spids, arme, ben, trunkus og ansigt)	0	Normal		
	1	Mildt til moderat nedsat følesans		
	2	Svært til komplet tab af følesans		
9. Bedste sprogfunktion (Beskriv billede, benævn genstande)	0	Ingen afasi		
	1	Mild til moderat afasi		
	2	Svær afasi		
	3	Stum		
10. Dysartri (Læs adskillige ord)	0	Normal artikulation		
	1	Let til moderat utydelig tale		
	2	Næsten uforståelig eller ude af stand til at tale		
11. Neglekt (visuel og sensorisk bilat. simultan stimulation)	0	Normal		
	1	Uopmærksomhed eller extinction for bilat. simultan stimulation i en af de sensoriske modaliteter		
	2	Alvorlig hemiform uopmærksomhed for mere end én modalitet		
Total NIHSS				

Bilag 2: Trombolysebehandling

Dosering af rtPA (Actilyse®)

1. Dosis er 0,9 mg/kg legemsvægt, dog maksimalt 90 mg.
2. Dosis bestemmes af legemsvægt i henhold til nedenstående tabel.

Vægt	Total dosis Actilyse (mg)	Bolus-dosis (ml)	Infusionstakt (ml/time)	Dråber/min
40	36	4	32	11
42	38	4	34	11
44	40	4	36	12
46	41	4	37	12
48	43	4	39	13
50	45	5	40	13
52	47	5	42	14
54	49	5	44	15
56	50	5	45	15
58	52	5	47	16
60	54	5	49	16
62	56	6	50	17
64	58	6	52	17
66	59	6	53	18
68	61	6	55	18
70	63	6	57	19
72	65	6	59	20
74	67	7	60	20
76	68	7	61	20
78	70	7	63	21
80	72	7	65	22
82	74	7	67	22
84	76	8	68	23
86	77	8	69	23
88	79	8	71	24
90	81	8	73	24
92	83	8	75	25
94	85	8	77	26
96	86	9	77	26
98	88	9	79	26
100	90	9	81	27

Bivirkninger og komplikationer

Den vigtigste bivirkning til Actilysebehandling er intrakraniell blødning. Andre former for blødning kan også være livstruende og kræve, at behandlingen standses. Det drejer sig om blødning fra næse og gingiva, lunger, urinveje. Overfladiske blødninger fra indstikssteder behandles med kompression. Evt. med anvendelse af Spongostan (Kutan plast eller Merocel stave). Blødningstendensen er relativ kortvarig, idet Actilyse's halveringstid er ca. 5 minutter. Dog består der en øget blødningsrisiko de første ca. 36 timer.

Mindre blødning: Det almindeligste er blødning fra næse- eller mundslimhinde, hæmaturi og subkutane hæmatomer. Alle organer kan dog rammes. Ved lokal blødning foretages manuel kompression.
Tranexamsyre: (cyklokapron) i doser 10 mg/kg IV kan være indiceret, kan anvendes lokalt ved blødning fx i mundslimhinden. Gives af læge.

Alvorlige blødninger: Ved opståen af nye neurologiske symptomer, faldende bevidsthedsniveau og/eller hovedpine foretages akut CT-skanning. Hvis der påvises intrakraniell blødning med massevirkning, kontaktes vagthavende neurokirurg. Ved andre alvorlige blødninger kontaktes kirurgisk bagvagt i relevante speciale.

Ved opstået alvorlig blødning afbrydes infusionen straks.

Akutte blodprøver: Fibrinogen, APTT, INR, trombocytal, eventuelt ROTEM.

Akut behandling:

Cyklokapron®, 10mg/kg IV. Gives i alt 4 gange på et døgn (6 timers interval).

Hvis P-fibrinogen er <5µmol/l gives 2 portioner Kryopræcipitat IV.

eller

Riastap®, 2 gram IV, indløbshastighed 5ml/min.

Blodtrykssænkende behandling de første 24 timer:

Hvis BT under og efter indgift af rtPA stiger over 185 mm syst. eller over 110 mm diastolisk gives Labetalol 20 mg IV i løbet af 2 min. Dosis kan gentages hver 10. min op til 200 mg i døgnet.

Forholdsregler ved komplikationer:

Blodtryksfald: Løft fodenden
Sænk infusionstakten af rtPA
Giv NaCl intravenøst

Allergisk reaktion (inkl. angioneurotisk ødem, ofte ved samtidig

ACE/ATIIantagonist behandling):

Giv 100 mg hydrokortison IV + antihistamin
Tavegil 2 mg langsomt IV over 3 minutter.

Bilag 3: Funktionsbeskrivelse for sygeplejersker og assistenter ved trombolysebehandling

Trombolysesygeplejerske

Ved hver vagts begyndelse er det klart hvem der er trombolysesygeplejerske samt hvem der assisterer. Trombolysesygeplejersken modtager melding om trombolyssekandidater, registrerer data, således at de administrative forberedelser kan startes. Teamet står klar til at modtage patienten ved dennes ankomst til hospitalet.

Melding om trombolyssekandidat

Trombolysesygeplejersken modtager flg. oplysninger fra trombolyselægen: Patientens navn, CPR-nummer og vægt.

Symptomer og sværhedsgrad.

Symptomdebut.

Forventet ankomsttidspunkt og hvor kommer patienten fra.

Trombolyselægen skal være tilstede når patienten ankommer. Eventuelt aftales det at lægen kontaktes af ambulancepersonale 10-15 min før forventet ankomst.

Forberedelse

Praktisk:

Følgende ting skal være klar på modtagelsesstuen.

- Seng / CT- / MR-leje.
- Blodtryksapparat, saturationsmåler, termometer, evt. blærescanner.
- Ilt og sug.
- Infusionspumpe på mobilt dropstativ.
- Relevante skemaer til læge og sygeplejerske.
- Akut medicin taske (skal følge patienten).

Administrativt:

- Patient registreres i elektronisk patientjournal.
- Advisering af bioanalytiker, portør og røntgenpersonale.
- Tjek om patientens blodtype foreligger (til brug ved evt. komplikationer).
- Blodprøver bestilles.
- Orienter sig i e-journal og FMK.

Modtagelse, arbejdsfordeling:

Trombolysesygeplejerske:

- Patientens identifikation sikres, samt yderligere oplysninger fra patienten modtages (navn og tlf. nr. på nærmeste pårørende).
- Patient og evt pårørende orienteres om at selve modtagelsen er hurtig, at der vil ske flere ting på én gang, da det er vigtigt med hurtig undersøgelse og skanning (CT /MR) for at afklare diagnosen.
- Måling af blodtryk, puls og saturation ved behov.
- Patienten iføres kun hospitalstøj hvis nødvendigt. Ved MR-skanning fjernes alt metal inkl. tandprotese.

- Anlæggelse af 2 PVK (min. 1 grøn venflon) hvis ambulancepersonale ikke har anlagt dem.
- Mål blodsukker, hvis det mangler.
- Mål INR med coagu-check hvis laboratoriet ikke kan sikre svar indenfor ca. 10 min.
- Vægt (oplyst eller skønnet).
- Behandling af højt blodtryk kan evt. påbegyndes efter læge ordination.

Trombolyseseassistent (f.eks. sygeplejerske el. sosu):

- Tilkald vagthavende bioanalytiker og portør.
- Armbånd sættes på.
- Blodprøver, EKG og evt. type bestilles som uopsættelige prøver.
- I hele forløbet drage omsorg for de pårørende, som ikke deltager i modtagelsen, men orienteres om forløbet.
- Radiografen oplyses om patientens ankomst, vægt og patient ID.

Skanning

Trombolysesygeplejerske og -læge følger med patienten til skanning med henblik på monitorering og påbegyndelse af behandling så hurtigt som muligt efter skanning.

Trombolysesebehandling

Forberedelserne til opstart af trombolysesebehandling skal gøres på kortest mulig tid. Derfor udføres flg. opgaver på samme tid.

Patient og evt. pårørende informeres om skanningssvar og behandling af trombolyselægen. Der kan indhentes forhåndsgodkendelse til behandling allerede ved ankomst således at behandling kan startes allerede under eller umiddelbart efter skanning.

Trombolysesygeplejerske/assistent:

Blander Actilyse® efter skema, Bilag 2: Trombolysesebehandling

Dosering af rtPA (Actilyse®).

Pumpe/ dråbetæller indstilles.

Kun ved behov gentages blodtryksmåling. Evt. højt BT behandles efter lægeordination (øvre grænse 185/110).

Der foretages ikke SIK før påbegyndelse af trombolysesebehandling.

Pumpen startes når lægen giver grønt lys. Tidspunktet noteres.

Trombolysesygeplejerske er til stede på stuen under hele behandlingen.

Når infusionen er påbegyndt foretages SIK ved behov. Der foretages EKG og andre undersøgelser der ikke blev udført før ved modtagelsen.

Observationer

0. - 2. time: Neurologisk status (SSS), puls, BT og SAT hvert 15. minut.

2. - 6. time: Neurologisk status (SSS), puls, BT og SAT hvert 30. minut.

6. -24. time: Neurologisk status (SSS) hver 2. eller 4. time efter ordination, puls, BT og SAT hver time.

Hvis bevidsthedsniveauet er påvirket tillægges Glasgow Coma Scale.

EKG udføres efter start af behandling.

SSS-score foretages efter ovenstående skema, men sygeplejersken skal under behandlingen løbende have et indtryk af patientens aktuelle neurologiske tilstand (ændring i f.eks. afasi, facialisparese, hemiparese og bevidsthedsniveau), og ved evt. afvigelser vide, hvilke relevante sygeplejehandlinger der skal iværksættes.

Efter endt infusion:

- Dysfagi-test efter forskrifterne.
- Faste: Patienten skal ikke faste, men må først indtage per os efter dysfagi-test.
- Mobilisering: Patienten må mobiliseres efter endt infusion, men kun efter vurdering og under opsyn.
- I øvrigt plejes patienten efter de vanlige apopleksi-retningslinier.

13. Referencer

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA.* 1995;274:1017-1025
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ecass ii). Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-1251
4. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329
6. group ISTc. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third international stroke trial [ist-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:768-776
7. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the european cooperative acute stroke study i (ecass i) cohort. *Stroke.* 1999;30:2280-2284
8. Group TNiONDaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
9. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD000213
10. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (ecass ii). *Stroke.* 2001;32:438-441
11. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2008;63:52-60
12. Campbell BC, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, Butcher KS, et al. Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:592-596
13. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, Gonzalez RG. Mri-based selection for intra-arterial stroke therapy: Value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke.* 2009;40:2046-2054
14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous

- thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935
15. Mazyra MV, Lees KR, Collas D, Rand VM, Mikulik R, Toni D, et al. Iv thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the sits-istr registry. *Neurology*. 2015;85:2098-2106
 16. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [ist-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352-2363
 17. Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR, Haass A, Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: The golden hour. *Lancet Neurol*. 2013;12:585-596
 18. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1622-1631
 19. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:306-313
 20. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307:2600-2608
 21. Mazyra MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74:266-274
 22. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:870-947
 23. Steiner T, Bohm M, Dichgans M, Diener HC, Ell C, Endres M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (doacs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:399-412
 24. Damgaard D, Revsholm J, Hvas A-M. Behandling af akut stroke hos patienter i antikoagulerende behandling. *DSTH Forum*. 2014;02
 25. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. *JAMA Neurol*. 2015;72:1451-1457
 26. Apopleksiregister D. Trombolysse. Tillæg til årsrapport. 2014
 27. Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, Christensen H, Ellemann K, Geisler K, et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: Nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke*. 2014;45:3070-3072
 28. Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:845-864
 29. Steinlin M, Mackay MT. Emergency management of ischemic stroke in children. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:349

30. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most). *Stroke*. 2008;39:3316-3322
31. Simonsen CZ, Madsen MH, Schmitz ML, Mikkelsen IK, Fisher M, Andersen G. Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%. *Stroke*. 2015;46:98-101
32. Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Clinically confirmed stroke with negative diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging: Longitudinal study of clinical outcomes, stroke recurrence, and systematic review. *Stroke*. 2015;46:3142-3148
33. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. Dwi-flair mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (pre-flair): A multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10:978-986
34. Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, et al. Mri versus ct-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5:661-667
35. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299-309
36. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol*. 2006;60:508-517
37. Dansk selskab for apopleksi. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og tci. 2013
38. Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, Skoloudik D, Sharma VK, Larrue V, et al. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies. *J Neuroimaging*. 2014;24:209-220
39. Ricci S, Dinia L, Del Sette M, Anzola P, Mazzoli T, Cenciarelli S, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008348